



TITLE:

同胞にみられたReifenstein症候群

AUTHOR(S):

菅尾, 英木; 辻本, 幸夫; 滝内, 秀和; 櫻井, 勲; 小林, 晏;
加藤, 五郎; 鈴木, 哲朗

CITATION:

菅尾, 英木 ...[et al]. 同胞にみられたReifenstein症候群. 泌尿器科紀要
1987, 33(4): 545-550

ISSUE DATE:

1987-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119104>

RIGHT:

同胞にみられた Reifenstein 症候群

大阪厚生年金病院泌尿器科（部長：櫻井 勲）

菅 尾 英 木 ・ 辻 本 幸 夫*

滝 内 秀 和 ・ 櫻 井 勲

大阪厚生年金病院病理検査科（部長：小林 晏）

小 林 晏

塩野義製薬株式会社研究所

加 藤 五 郎 ・ 鈴木 哲 朗

REIFENSTEIN'S SYNDROME: CASE REPORT OF TWO SIBLINGS

Hideki SUGAO, Yukio TSUJIMOTO,

Hidekazu TAKIUCHI and Tsutomu SAKURAI

From the Department of Urology, Osaka Kosei-Nenkin Hospital

(Chief: Dr. T. Sakurai)

Yasushi KOBAYASHI

From the Department of Pathology, Osaka Kosei-Nenkin Hospital

(Chief: Dr. Y. Kobayashi)

Goro KATO and Tetsuro SUZUKI

From the Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

Two cases of penoscrotal hypospadias and gynecomastias in a 14-year-old and 16-year-old, who were siblings are reported. These cases, with rather small testes and 46, XY karyotypes, were classified as familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 1, so called Reifenstein's syndrome. Their serum testosterone and estrogen levels were high, but the luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone levels were within normal limits. LH-releasing hormone tests revealed good response of LH. Urethrographies showed no prostatic utricles.

They had urethroplasties at the ages of 5 and 6. Anti-estrogen therapy had some effect on the gynecomastias.

Key words: Reifenstein's syndrome, Hypospadias, Gynecomastia, Siblings

緒 言 症 例

Reifenstein 症候群は、男性化障害と女性化乳房を主な異常とし、familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 1 とも言われ、X連鎖性劣性遺伝と考えられている¹⁾。われわれは、尿道下裂と女性化乳房があり Reifenstein 症候群と考えられる兄弟症例を経験したので報告する。

症例 1

患者：H.M., 16歳, 男子

主訴：尿道下裂と女性化乳房

家族歴：同胞は弟である症例2のみで、この兄弟以外には、男性化障害・不妊症・女性化乳房などの異常はない。母親の同胞は、男性1名・女性4名で、すべて子供ができています。

* 現：兵庫医科大学泌尿器科学教室

既往歴：特記すべき事項なし

現病歴 1967年12月27日生下時尿道下裂を指摘され、1971年7月1日当科を受診し、penoscrotal hyposp-
adia の診断で、1972年2月15日索切除術、1973年8
月22日尿道形成術を施行された。1979年頃より乳房の
腫大に気づき、徐々に増大してきたため1983年8月25
日再受診し、1984年3月精査目的にて入院となった。

入院時現症：身長 163.5 cm、体重 50 kg、体格栄
養中等度、血圧 110/70 mmHg、脈拍 80/min で整。
Tanner の分類で IV 度の乳房腫大を認め乳腺を触
知した。腹部には特に異常所見なし。外陰部には尿道
形成術の瘢痕を認めた。精巣は陰嚢内にあり触診上特
に異常なく、volume は右 13 ml、左 14 ml であった。
神経学的には特に異常なかった。

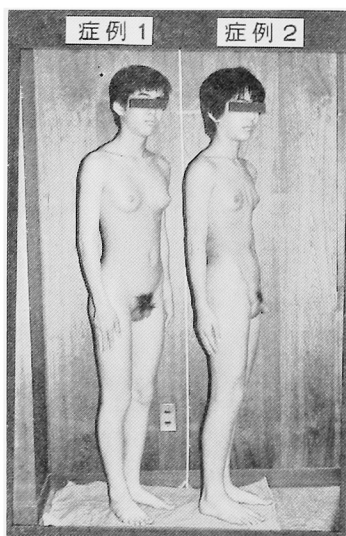


Fig. 1. 入院時の全身像

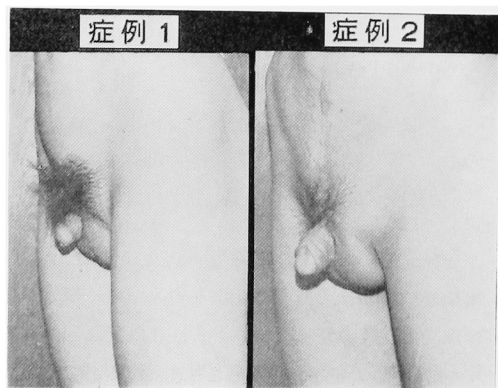


Fig. 2. 入院時の外陰部

入院時一般検査成績：尿所見；pH 6.0、蛋白（±）、
糖（-）、RBC 0~1/HPF、WBC 1~3/HPF、cast
（-）。末梢血液像；RBC 445×10^4 、WBC 5,100、
Hgb 13.8 g/dl、Hct 40.0%、PLT 29.4×10^4 。血液
生化学；GOT 13 U/l、GPT 7 U/l、T.Bil 0.4 mg/
dl、ALP 235 U/l（正常値 35~120）、LDH 153 U/l
（正常値 140~280）、TP 7.0 g/dl、Alb 4.4 g/dl、BU
N 8 mg/dl、Cr 0.7 mg/dl、UA 5.0 mg/dl、Na 145
mEq/l、K 4.6 mEq/l、Cl 112 mEq/l、Ca 9.6 mg/
dl、P 4.5 mg/dl。

染色体：46:XY

内分泌学的検査成績：estrone (E_1) 52.3 pg/ml
（正常値 5~40）、estradiol (E_2) 65.2 pg/ml（正常
値 10~40）、estriol (E_3) <5.0 pg/ml（正常値0~
15）、testosterone (T) 24.0 ng/ml（正常値 4.17~
12.00）、LH 20 mIU/ml（正常値 2~32）、FSH 13
mIU/ml（正常値 4~42）、prolactin 20 ng/ml（正常
値 <30）。LH-RH 負荷試験；LH-RH 100 μ g 静注に
て LH は良好な反応を示したが、FSH の反応は軽
度であった。HCG 負荷試験；HCG 3,000 U を3
日間連続筋注したが、T・ E_2 は負荷前より高値で、
T はあまり反応せず、 E_2 はさらに高値となった。
Androstenedione は、負荷前後ではほとんど変化なく
正常範囲内であった。

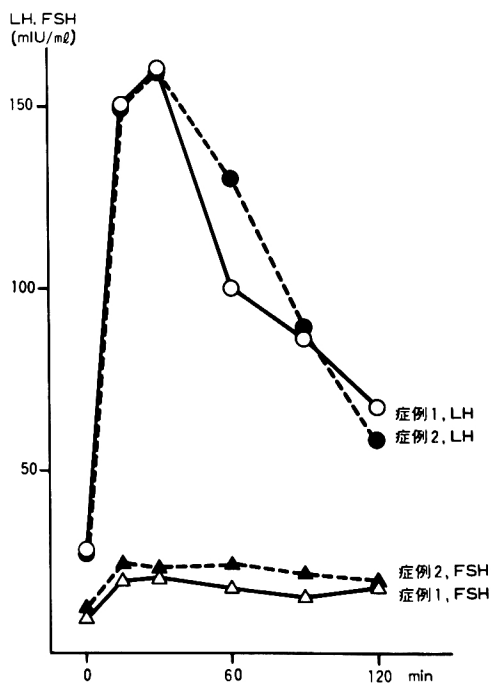


Fig. 3. LH-RH 負荷試験

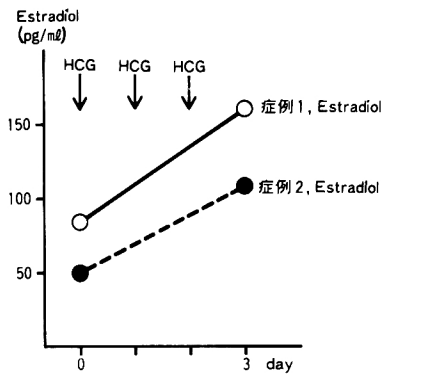


Fig. 4. HCG 負荷試験

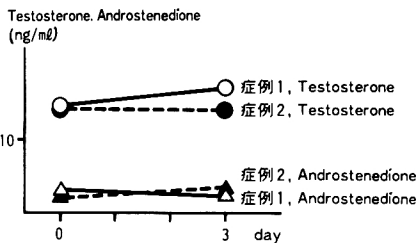


Fig. 5. 逆行性尿道造影

X線検査所見：胸部X線・KUB・DIP；特に異常なし。逆行性尿道造影；男子腔はなく精阜の腫大がうかがわれる。

精巣生検所見：精巣は肉眼的には特に異常を認めず、組織学的には、spermatogenesisは比較的良好で、基底膜のhyaline化や肥厚は認めない。

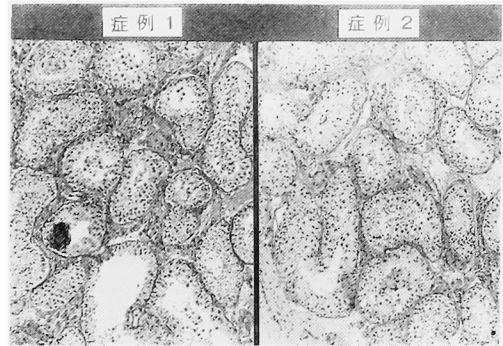


Fig. 6. 精巣生検所見

症例 2

患者：M.M., 14歳，男子

主訴：尿道下裂と女性化乳房

既往歴：特記すべき事項なし

現病歴：1969年4月23日生下時尿道下裂を指摘され，1971年7月1日当科を受診し，penoscrotal hypospadiasの診断で，1973年2月21日索切除術，1975年8月7日尿道形成術を受けたが，このとき尿道留置カテーテルの早期自然抜去のため，一時的に膀胱瘻を設置されている。1981年頃より乳房の腫大に気づき，増大傾向があるため1983年8月25日再受診し1984年3月精査目的にて入院となった。

入院時現症：身長 163.5 cm，体重 49 kg，体格栄養中等度，血圧 106/70 mmHg，脈拍 90/min で整，Tanner の分類で II 度の乳房腫大を認め，乳腺を触知した。下腹部に膀胱瘻造設時の瘢痕があり，外陰部には尿道形成術の瘢痕を認めた。精巣は陰嚢内にあり触診上特に異常なく，volume は右 11 ml，左 10 ml であった。神経学的には特に異常なかった。

入院時一般検査成績：尿所見；pH 6.0，蛋白（±），糖（-），RBC 1~2/HPF，WBC 2~4/HPF，cast（-）。末梢血液像；RBC 477×10^4 ，WBC 4,300，Hgb 14.6 g/dl，Hct 43.5%，PLT 30.4×10^4 。血液生化学；GOT 14 U/l，GPT 3 U/l，T.Bil 0.5 mg/dl，ALP 433 U/l，LDH 189 U/l，TP 7.9 g/dl，Alb 4.7 g/dl，BUN 11 mg/dl，Cr 0.8 mg/dl，UA 5.9 mg/dl，Na 145 mEq/l，K 4.9 mEq/l，Cl 111 mEq/l，Ca 9.6 mg/dl，P 5.0 mg/dl。

染色体：46：XY

内分泌学的検査成績：E₁ 38.4 pg/ml，E₂ 48.5 pg/ml，E₃ <5.0 pg/ml，T 22.0 ng/ml，LH 18 mIU/ml，FSH 17 mIU/ml，prolactin 17 ng/ml。LH-RH 負荷試験；LH-RH 100 μg 静注にてLHは良好な反応を示したが，FSHの反応は軽度であった。HCG 負

荷試験; HCG 3,000 U を3日間連続筋注したが, T・E₂は負荷前より高値で, 負荷後Tは変化なく, E₂は反応性の増加をみた. Androstenedione はほとんど変化なかった.

X線検査所見: 胸部X線・KUB・DIP; 特に異常なし. 逆行性尿道造影; 男子腔はなく症例1と同様に精阜の腫大がうかがわれる.

精巢生検所見: 症例1に比べ精細胞の数がやや乏しく, 一部で間質の硝子化がみられるが, spermatogenesis は認められる.

症例1・2

陰囊皮膚の androgen 受容体の測定: 症例1・2とも精巢生検時に採取した陰囊皮膚を用いて, androgen 受容体の測定を行なった. 測定方法であるが, まず凍結保存していた陰囊皮膚を解剖用はさみで細かく切り刻んで小片にしたのち, 試験管に入れ 1ml の 50 mM トリス緩衝液 (1mM EDTA-Na₂, 0.5 mM dithiothreitol, 10 mM Na₂MoO₄ を含む, pH 7.4) を加えポリトロンで摩砕した. 次いでガラス製 homogenizer で再度 homogenize した. homogenate は 105,000g で 1 時間遠心し上清の可溶性分画 (cytosol)

を得た. cytosol にはトリチウム標識 methyltrienolone (³H-MT, 87 Ci/mmol) 0.3~5.4 nM と, progesterone および glucocorticoid 受容体との結合を妨げるために, その約1,000倍量の triamcinolone acetate を加え, また非特異的結合量測定用として, さらに非標識 MT を標識の 1,000 倍量を加えた群も作成し, いずれも 0°C 18時間 incubate した. incubation 終了後 0.1%~1% dextran-coated-charcoal 懸濁液を加えて振とう, 10分間静置後, 3,000 回転10分間遠心した. 以上の操作はいずれも 0~4°C 条件で行なった. 遠心後上清の一部を採り液体シンチレーション・カウンターで放射能を計数した. 結果は Fig.7に示す如く症例1および2の saturation curve においていずれの5点のポイントにも特異結合が認められた. ³H-MT 5.4 nM 濃度とそれ以下の濃度の場合では, その特異的結合に差がみられるが, 再試料の場合とも, 0.6 nM から 2.7 nM 濃度間では, 特異的結合にあまり変化のないところから, 受容体の飽和は 0.6 nM でおこると考えられる. したがって症例1・2とも, その特異的結合量はほぼ 200 dpm 程度で, およそ 1~2 fmol/mg 蛋白質の androgen 受容体が存在していると考えられる.

経過: 以上の結果および家族性という点から Reifenstein 症候群の兄弟と考えられ, 女性化乳房に対して, 抗 estrogen 剤である tamoxifen 10mg/day を

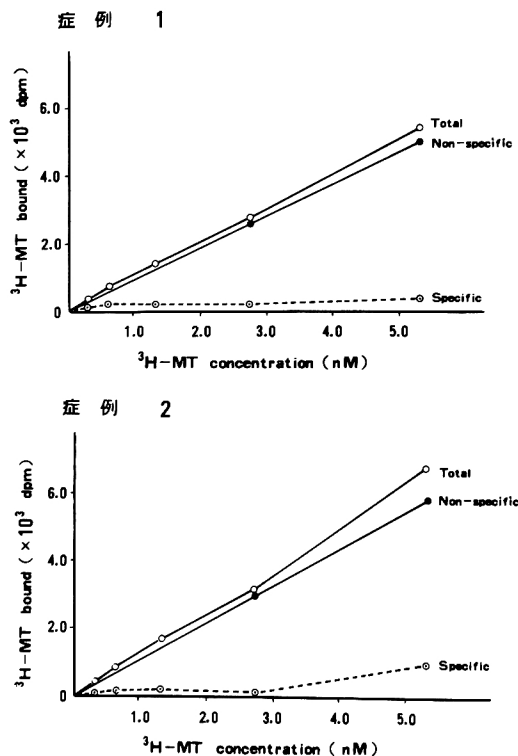


Fig. 7. 外陰部皮膚蛋白質の ³H-MT saturation curve

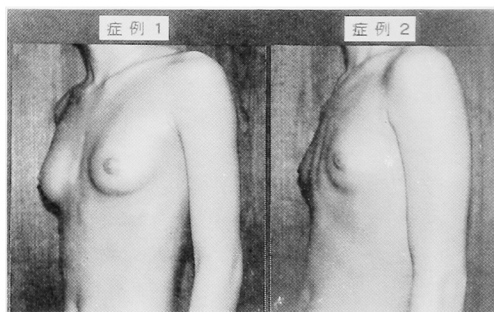


Fig. 8. 入院時の乳房 (1984年3月)

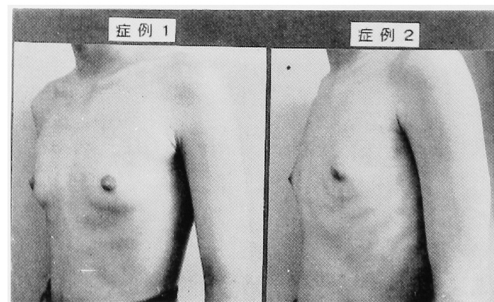


Fig. 9. 抗 estrogen 療法後の乳房 (1985年6月)

6週間経口投与を行なった。直後は兄弟とも軽度の乳房の縮小を認めたのみであったが、その後も徐々に縮小し、治療前 (Fig. 8) に比べ、1985年6月には Fig. 9 のごとく小さくなり、乳房は兄弟ともにほとんど触知しなくなっている。

考 察

Reifenstein 症候群は、尿道下裂と女性化乳房を特徴とする遺伝性疾患で、1947年 Reifenstein²⁾ が hereditary familial hypogonadism として最初に報告し、次いで1964年同じ施設の Bowen ら³⁾ がそれまでの2家系に1家系を追加して、Reifenstein 症候群として報告している。一方 Reifenstein 症候群に類似した疾患として、Reifenstein 症候群より男性化障害の強い Gilbert-Dreyfus ら⁴⁾ の報告した症候群、さらに男性化障害が強く外性器が両性型を示す Lubs ら⁵⁾ の報告した症候群や、逆に男性化障害が弱く女性化乳房を主な異常とする Rosewater 症候群⁶⁾ があり、それぞれ独立した症候群であると考えられていた。しかし1974年 Wilson ら¹⁾ は、11人の incomplete male pseudohermaphroditism の患者の発生した家系を調査し、Lubs, Gilbert-Dreyfus, Reifenstein, Rosewater の報告した症候群は、独立した疾患ではなく、同じ genetic defect によるものであろうと推察し、これら4つの症候群を familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 1 と総称した。以後この名称あるいは Reifenstein 症候群の名称が用いられている。

1974年 Keenan ら⁷⁾ が、完全型精巢性女性化症の外陰部皮膚のホルモン受容体を測定し、androgen 受容体の欠損を初めて報告した。その後他の研究者により Reifenstein 症候群でも androgen 受容体の欠損が認められた⁸⁾。しかしのちに、温度変化に伴って細胞の androgen 結合能が変化することから、受容体の質的異常を検索する方法が考案され⁹⁾、受容体に起因する androgen 不応性男性化障害のなかに、受容体の完全欠損、質的異常、量的欠乏が混在する可能性が示唆されている¹⁰⁾。さらに最近では、精巢性女性化症や Reifenstein 症候群のなかに、androgen 受容体陽性例も認められ、これらはホルモンと受容体の complex とクロマチン・アクセプターとの結合異常、あるいはクロマチンの遺伝情報転写機構の異常と推察されている¹¹⁾。

Androgen 不応性男性化障害の検索で、androgen 受容体の測定をする場合、外陰部皮膚の培養線維芽細胞を用いることが多く、その際の温度条件が問題にさ

れている⁹⁾ が、われわれは凍結保存した外陰部皮膚を用いたため、0~4°C の条件で受容体の測定を行なった。またわれわれの症例では、試料が限定されたものであり、通常受容体測定による用いられる scatchard plot での解析は、全体に特異的結合の少ないことと、バラつきの大きい関係上解析不能であった。しかし、saturation curve では ³H-MT 0.6 nM から 2.7 nM 濃度間で、変化の少ない特異的結合がみられ、計算上 1~2 fmol/mg 蛋白質程度の androgen 受容体の存在が推察できた。³H-MT 5 nM の高濃度での特異的結合の増加は、他の何らかの結合成分が検出されてきたのではないかと解釈される。しかし、安定性の高い estrogen 受容体と異なり、androgen 受容体は組織内濃度も低く安定性も悪いため、現在のところその研究は非常に遅れている¹²⁾。また androgen 受容体の異常と考えられた androgen 不応性男性化異常症のなかに、受容体は正常でクロマチンの異常が示唆される例も認められ¹¹⁾、androgen 受容体に関してはさらに今後の検討が待たれる。

思春期に、正常な少年では androstenedione-testosterone ratio の逆転がおこるが、この逆転が遅れ、思春期に乳腺肥大症が出現することがある¹³⁾。この場合女性化乳房は割合小さく、一過性で、ホルモン療法が有効であることが多い¹⁴⁾。われわれの症例では、2~3年以上女性化乳房は増大傾向にあり、抗 estrogen 療法の効果は弱く、思春期乳腺肥大症とは内分泌学的所見からも明らかに異なる。Reifenstein 症候群の場合、血中 testosterone は正常ないしは高値であるが、estrogen が異常に高く、このため女性化乳房が出現すると考えられる¹¹⁾。また estrogen を長期間投与した患者に精巣の腫大が認められることがあるが¹⁵⁾、われわれの症例にみられた精嚢の腫大も estrogen の高値によるものではないかと推察される。

Reifenstein 症候群の治療法としては、まず二分陰嚢・尿道下裂などに対する形成手術が行なわれる¹¹⁾ が、精巢性女性化症とは異なり精巣の悪性化を考慮した castration は、行なわれないようである。なお、精巣は通常思春期以降に萎縮傾向が出現し、乏精子症が多いとされている³⁾。女性化乳房に対しては、androgen 療法は無効で、抗 estrogen 療法がある程度期待できるようであるが、有効率は低いとされている¹⁴⁾。このため乳腺摘出術が行なわれることが多いが、われわれの症例では抗 estrogen 療法後、兄弟とも徐々に乳腺縮小傾向がみられているため、経過観察中である。

本邦では、Reifenstein 症候群として記載されたも

のは、1973年の小松ら¹⁶⁾の報告によれば、当時までに3例のみで、それ以降は調べ得た限りではなかった。また家系内複数発生例としては、Reifenstein 症候群という記載はないが、おそらくその範疇にはいると思われる、女性化乳房・尿道下裂・萎縮精巣の兄弟例を、1961年に石田¹⁷⁾が報告している。

結 語

1) Reifenstein 症候群と考えられる、16歳と14歳の兄弟例を経験したので報告した。

2) 女性化乳房に対し抗 estrogen 療法を施行し、わずかながら有効性を認めた。

3) Reifenstein 症候群ならびに androgen 受容体に関して若干の文献的考察を行なった。

本稿の要旨は、第35回泌尿器科中部連合総会において発表した。

文 献

- 1) Wilson JD, Harrod MJ, Goldstein JL, Hemsell DL and MacDonald PC: Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 1: evidence for androgen resistance and variable clinical manifestations in a family with the Reifenstein syndrome. *N Engl J Med* 290: 1097~1103, 1974
- 2) Reifenstein EC: Hereditary familial hypogonadism. *Proc Amer Fed Clin Res* 3: 86, 1947
- 3) Bowen P, Lee CSN, Migeon CJ, Kaplan NM, Whalley PJ, McKusick VA and Reifenstein EC: Hereditary male pseudohermaphroditism with hypogonadism, hypospadias, and gynecomastia (Reifenstein's syndrome) *Ann Intern Med* 62: 252~270, 1965
- 4) Gilbert-Dreyfus SS, Alexandre C and Belaisch J: Étude d'un cas familial d'androgynolisme avec hypospadias grave, gynécomatie et hyperoestrogénie. *Ann Endocr (Paris)* 18: 93~101, 1957
- 5) Lubs HA, Vilar O and Bergenstal DM: Familial male pseudohermaphroditism with labial testes and partial feminization: endocrine studies and genetic aspects. *J Clin Endocrinol Metab* 19: 1110~1120, 1959
- 6) Rosewater S, Gwinup G and Hamwi GJ: Familial gynecomastia. *Ann Intern Med* 63: 377~385, 1965
- 7) Keenan BS, Meyer WJ, Hadjian AJ, Jones HW and Migeon CJ: Syndrome of androgen insensitivity in man: absence of 5 α -dihydrotestosterone binding protein in skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 1143~1146, 1974
- 8) Griffin JE, Punyashthiti K and Wilson JD: Dihydrotestosterone binding by cultured human fibroblasts: comparison of cells from control subjects and from patients with hereditary male pseudohermaphroditism due to androgen resistance. *J Clin Invest* 57: 1342~1351, 1976
- 9) Griffin JE: Testicular feminization associated with a thermolabile androgen receptor in cultured human fibroblasts. *J Clin Invest* 64: 1624~1631, 1979
- 10) Griffin JE and Wilson JD: The syndromes of androgen resistance. *N Engl J Med* 302: 198~209, 1980
- 11) 木川源則・大島博幸: アンドロゲン不応性男性化異常—精巣性女性化症を中心として—, 性の分化と異常. 木川源則・大島博幸 第1版, 104~108, 医歯薬出版, 東京, 1983
- 12) 一井昭五・佐藤文三: アンドロジェン・レセプター 序文. *ホルモンと臨床* 33: 1001~1002, 1985
- 13) 榎本耕治・藤原 潔・朝戸 裕・阿部令彦: 乳癌と鑑別すべき良性腫瘍 4. 女性化乳房症. *臨床医* 6: 1588~1590, 1980
- 14) 高塚雄一・弥生恵司・古妻嘉一・梶 正博・田根淑・相川隆夫・神前五郎: 女性化乳房症 177 例の臨床的検討. *日外会誌* 82: 841~849, 1981
- 15) Goodwin WE and Cummings RH: Squamous metaplasia of the vermontanum with obstruction due to hypertrophy: long-term effects of estrogen on the prostate in an aging male-to-female transsexual. *J Urol* 131: 553~554, 1984
- 16) 小松洋輔・友吉唯夫: Reifenstein 症候群の1例. *泌尿紀要* 19: 693~698, 1973
- 17) 石田晃二: 兄弟にみられた Gynecomastia 症例. *日泌尿会誌* 53: 489, 1962

(1986年3月12日受付)